生物磁受体蛋白MagR/IscA研究进展*

汪红霞[1)] 向远彩[1)**] 张义国[1)**]

(1)重庆大学生物工程学院(细胞生化与基因拓扑生物学实验室)，重庆市 400040)

摘要 铁硫簇蛋白是一类重要的线粒体功能蛋白，在细胞能量代谢、电子传递、底物结合与激活、铁/硫存储、酶促反应、基因表达调控等诸多过程中均发挥了关键作用. 一旦铁硫簇组装及转运过程发生障碍，必将严重影响细胞内铁的稳态及铁硫蛋白的功能. 其中，分子量约 11-kDa 的 IscA，是铁硫蛋白亚家族 hesB 之一的高保守性成员，能结合铁离子及[2Fe-2S]簇，从而参与铁硫簇蛋白的合成，因此在铁硫簇组装蛋白系统中具有重要的作用. 更值得关注的是，2015 年谢灿和张生家各自研究组分别发现了 IscA1 具有独特的磁感应(magnetic sensor，MagS)与磁受体(magnetic receptor，MagR)功能. 尤为重要的是，通过外磁场刺激相关磁基因表达，能够调控神经活动及行为定位. 鉴于磁受体的独特功能并结合相关技术，遂将其统称为磁遗传学(磁基因学). 本文简要介绍 IscA 蛋白的始初发现与鉴定历程、进化保守性及其独特的生理生物学功能，并凝练出磁遗传假说机制调控模型.

关键词 铁硫簇蛋白 IscA，铁硫簇，线粒体，磁遗传学(磁基因学)，进化保守性

学科分类号 Q26，Q71

* 国家自然科学基金(项目编号：91429305, 31270879). 重庆市研究生科研创新项目(项目编号：CYB15024).

**通讯联系人. E-mail: yiguozhang@cqu.edu.cn, or yuancaix@126.com

地磁场能够影响自然界的生命活动，如候鸟和果蝇等，利用地磁场进行导航迁徙. 18 世纪，奥地利精神病学家 Franz Anton Mesmer 曾提出：“生物体内存在磁流体”，但一直被误认为谬论. 随着科学技术的进步，相关研究者们从鱼鼻到鸟喙，对不同动物的相关器官进行大量探索，仍然无法最终定论.

动物为何能够感知磁场？学术界存在着两种不同假说：一种是自由基介导磁响应机制(radical pair-mediated magnetoreceptor systems，RPM)：该机制是基于光感应蛋白——隐花色素(cryptochrome，Cry)分子上光诱导电子转移反应所产生的自由基[1]，其中“自由基对”在单重态与三重态之间相互转换和排列受磁场影响[2]，致使隐花色素生化活性发生改变进一步影响神经元的活化程度[3]；另一种假说则是磁粒子介导磁响应机制(magnetic particle-mediated Magnetoreceptor，MPM)：该机制基于特定神经细胞胞膜上磁铁矿(Fe_3O_4)纳米颗粒偏转所致细胞去极化而引发神经激活应答. 生物体中存在两种微粒：超顺磁体(super-paramagnetic，SPM)[4]和单畴磁铁体颗粒(single-domain magnetite，SDM)[5]. 超顺磁体自身不能维持稳定磁矩，但可在外加磁场下发生移动排列；单畴磁铁体颗粒因自身结构足够大而具永久磁矩，该磁矩可在磁铁体颗粒链中放大，随磁场变化而旋转变化，如此表现犹如指南针[3]. 磁粒子通过细胞支架与细胞膜上的压力敏感性离子通道相连，且随磁场条件发生变化而发生偏转或移动，使细胞膜变形产生张力而致离子通道打开，细胞进入去极化状态产生动作电位，由传入神经传至大脑神经元并激活.

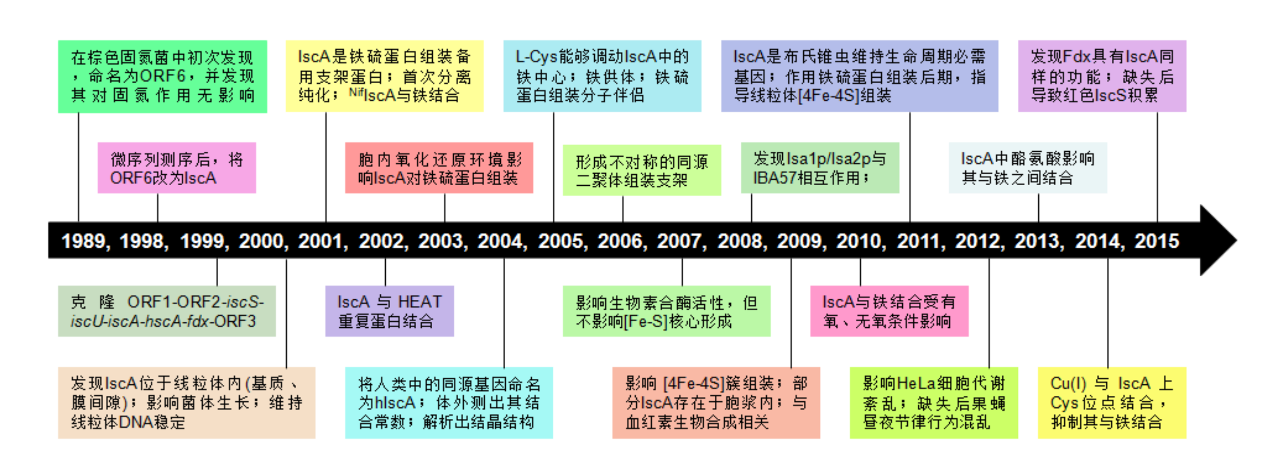


图 1. MagR/IscA 主要内容研究时程轴

Fig. 1 Timeline of major discoveries of research on the MagR/IscA

2015 年北京大学生命科学学院谢灿研究组声明，“独自”发现一种磁受体蛋白(magnetoreceptor)，并简化命名为 MagR[6]. 该团队从果蝇的 12536 个编码蛋白的基因入手，用计算机分析相关生物信息理论进行筛选、再经实验程序验证、最终将研究对象锁定为铁硫簇蛋白 IscA1 (*Drosophila* CG8198). 但究其实质，该簇蛋白分子最初发现于 20 世纪 50 年代末. 随后才发现此类蛋白富含铁硫复合物，由铁与半胱氨酸上硫元素及无机的或易“酸化”的硫化物组成. 该复合物以 2 或 4 个簇块形式存在其蛋白活性中心，因此归为铁硫簇蛋白[7]. 之后，大量调查发现该类铁硫簇蛋白广泛存在于生物体内，主要参与细胞能量代谢、电子传递、底物结合与激活、铁/硫存储、酶促反应及基因表达调控. 为进一步理解 IscA 所特有的磁受体功能，本文作者检索相关科学文献得知：从 1989 年至今，对 IscA 已有诸多方面的探索研究. 由此事实可知，IscA 早已倍受相关工作者及科学家们关注(图 1).

更为值得关注的是，清华大学生命科学学院(引进而尚未入职的)研究员张生家发现，IscA1 能够通过外磁场刺激相关磁基因表达，调控神经活动及行为定位，并基于该磁受体的独

特功能结合相关技术，遂之将其统称为磁遗传学(或磁基因学)[8]. 为学术界认知区分 IscA 磁感应、磁受体与磁遗传学效应功能，本文特此简要介绍 IscA (MagR)蛋白的始初发现与鉴定历程、及其结构功能在磁受体与磁遗传学术争议中的真实地位.

1 MagR/IscA 的命名变迁

文献检索悉，对 *IscA* (MagR)同源基因的研究始于 1989 年. Jacobson 等在棕色固氮菌(*Azotobacter vinelandii*)中鉴定 *Nif* 基因簇(*nif* cluster)时，发现 15 个特异且相似度较高的基因，又因这些基因之间还存在 11 个潜在的 *Nif* 启动子，而将其命名为 *ORF1* 至 *ORF11*[9]. 同年，他们发现插入突变 *ORF6*、*ORF7*、*ORF8*、*ORF9* 后对该菌的固氮作用并无明显影响[10]. 随着基因测序技术的进步，1998 年该研究组对棕色固氮菌内 *nif* 特异性基因簇中的 *IscS* (*NifS-like*)进行微序列测定(microsequencing)，并通过 PCR 扩增、测序对其进行验证，终于发现该段序列具有三个完全编码的序列且与 *NifS*、*NifU*、*Orf6* 有高度一致性，因此根据其潜在功能，将上述基因分别重命名为 *iscS*、*iscU* 和 *iscA* (iron-sulfur cluster assembly)[11].

在随后的研究中，不同物种中 *IscA* 的命名也存在许多差异，譬如：Kaut 等将酶母菌中 *IscA* 命名为 *isa*[12]，包括 *isa1* 和 *isa2* 两种同源基因. 2004 年 Cozar-Castellano 等在人类大脑中，发现与 *isa* 同源的基因并将其命名为 *hIsc*A[13]. 2012 年 Sheftel 等在 HeLa 细胞中，也发现了与酵母菌的 *Isa1* 和 *Isa2*[14]相对应的两种编码铁硫簇集合的蛋白、并分别命名为 *IscA1* (*hIscA*)和 *IscA2*. 而在布氏锥虫(*Trypanosoma brucei*)中同源蛋白则由 Long 等研究组命名为 *TbIsa*[15]. 2015 年张生家课题组因在 HEK-293 细胞及秀丽隐杆线虫中导入 *IscA1* 后，发现其活动能受外加磁场影响，而将其命名为 MAR (magnetoreceptor)[8]. 同年，北京大学谢灿课题组(在线发表)体外研究发现细菌 IscA1 同源物 *Drosophila* G8198 可能为磁受体(Magnetic receptor)，而将其命名为 MagR[6].

2 IscA 的进化保守性

20 世纪 90 年代初，随着分子生物学技术的改进，在生物体内成功表达且正确组装的铁氧化还原蛋白(ferredoxin，Fd). 在其组装过程中，水溶性脱辅基的(Apo)-Fd 及完整分子(holo-Fds)被非变性聚丙烯酰氨凝胶电泳分离. 利用阴离子交换高效液相色谱系统，能成功地对其不同成分进行定量检测. 随后 IscA 基因纯化、超表达、基因干扰技术的发展，均为探究该蛋白在机体内的生物学特性奠定基础.

2.1 IscA 的同源及其分布

从 NCBI 基因数据库内检索人类 IscA1 同源分子，并从检索结果中选取同源性相对高的前 100 条氨基酸序列，使用 MAGA6.0 进行生物进化保守性分析，生成系统发育树轮(图 2).

据图 2 可见，从原核生物到真核生物均存在 IscA，并广泛分布于不同物种间，且分布方式各有差异. 从检索结果可以看出酿酒酵母菌及蓝藻存在 Isa1 和 Isa2 两条同源序列[19,20]，与此相对应的是人类的 IscA1 和 IscA2. 黑腹果蝇中也有两条同源序列，海洋派琴虫则有四条，而大肠杆菌内至少存在着三条同源蛋白分子. 随后研究表明，即使在同一生物体内，IscA 蛋白分子也广泛存在于不同的器官，如 RNA 杂交显示 *IscA* 存在于人与鼠的大脑、心脏、肝脏、肾脏[13].

然而，IscA 在细胞内又是如何分布呢？Jensen 等分析酿酒酵母 Isca1p、Isca2p 序列时，揭示其 N 端存在线粒体锚定序列(图 3B)，因此推测并明确该蛋白位于线粒体内[19]. 这一点在 Kaut 等实验中也得到证实：经离心分离线粒体并进行免疫染色观察，确认 Isa1p 位于线粒体，且为深入阐明该蛋白的亚线粒体定位，又将其表达基因转入网织红细胞，通过放射性标记方法同样发现 Isa1p 蛋白位于线粒体基质[12]. Pelze 等用 Isa2p 蛋白抗体免疫染色验证，该蛋白同样位于线粒体基质[21]；然而超表达 Isa2 后分离线粒体膜与基质，却意外揭示 Isa2 位于线粒体膜间隙[19]. 2009 年 Song 等从一个酵母双杂交筛选发现 IscA1 与 IOP1(也作 NARFL，为酵母 Nar1 的

同系物)相互作用，同时也指出 IscA1 不仅定位于线粒体内，还可能存在于胞浆中[22]. 2011 年 Long 等在布氏锥虫实验中证实，Isa1 和 Isa2 是线粒体内(而非胞浆内) Fe/S 簇集合所必须的[15]. 这提示该蛋白在对于线粒体内及胞浆内的分布差异，决定其能发挥不同的功能效应作用.

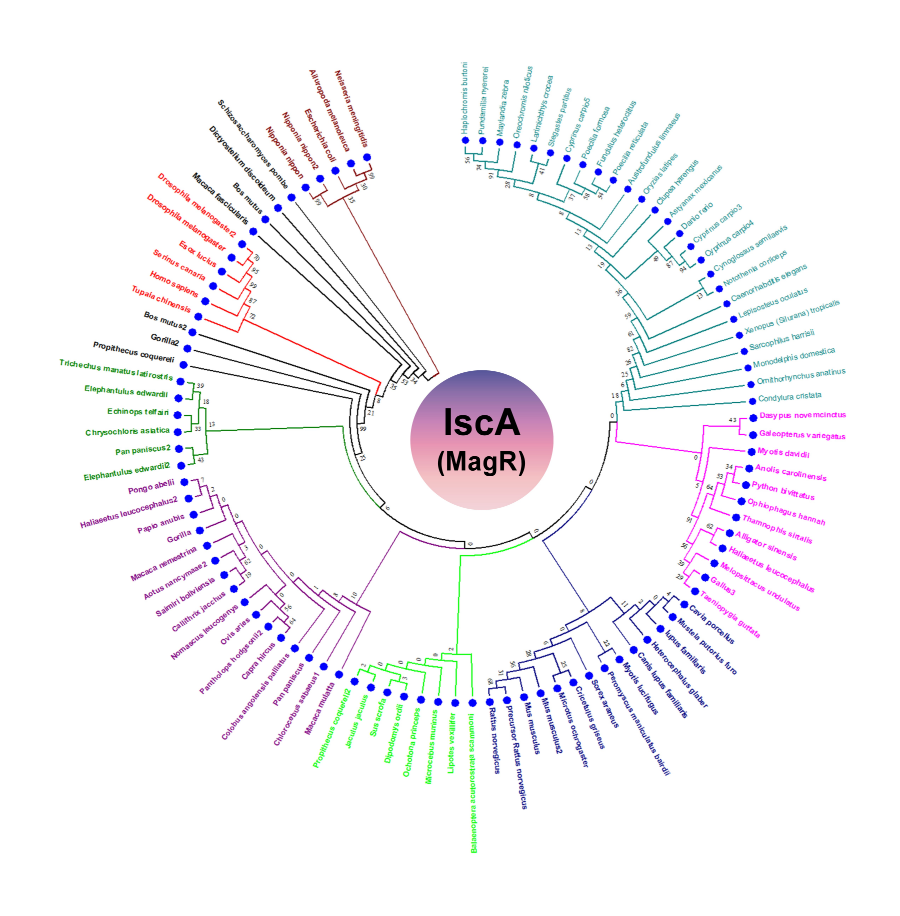


图 2. IscA 系统发育树-物种的进化关系树轮

Fig.2 The phylogenetic trees of IscA integrated with evolutionary relationships of taxa

用 Neighbor-Joining 法推算 IscA 的进化[16].最优树分支长度之和=14.85031816. 进化距离使用泊松校正法计算[17]，并以每个位点被取代的氨基酸数目为单元. 此次分析包括 100 条氨基酸序列. 含缺口和缺失数据的位置都已删除，最后共有 106 个位置，用 MEGA6[18]进行进化分析.

2.2 IscA 结构与功能上保守性

早在 2004 年 Blider 等就已实现了 IscA 结晶并解析其在大肠杆菌中的多聚体结构[23]，而 2015 年 Qin 等仅电镜解析模拟其类似的 MagR 结构，可看出 IscA 以二聚体或四聚体形式存在[6] (图 3C，D). IscA 蛋白一级结构的氨基酸序列具有高保守性，实证源于 NCBI 检索，选取 12 条同源基因 (*Escherichia coli*、*Mus musculus*、*Danio rerio*、*Caenorhabditis elegans1*、*Caenorhabditis elegans2*、*Homo sapiens*、*Saccharomyces cerevisiae*、*Drosophila melanogaster1*、*Drosophila melanogaster2*、*Habropoda laboriosa*、*Kluyveromyces lactis*、*Columba livia*)表达 IscA 的氨基酸序列及其保守结构域，再用 DNAMAN 软件进行序列比对分析，发现这 12 条 IscA 序列结构域的保守性非常高，尤其表现在三个半胱氨酸(Cys)残基位置上(图 3A).

因金属离子与结合位点氨基酸存在一定的关系，并由 MetalMine 数据库所示：Fe(S)结合位点氨基酸均是半胱氨酸. 1998 年 Zheng 等通过比分析 IscA 序列后，曾推测 IscA 具有以下三个功能：(1)铁载体；(2)硫载体；(3)[Fe-S]簇中间体组装位点. 随后，他们又通过类比分析推测 IscA 并不具有固氮酶的作用，而更可能的是与[Fe-S]蛋白的组装与修复相关[11]. 此后，研究者们针对 IscA 在参与铁硫蛋白组装中的作用，进行了一系列实验. 如 Kaut 等在 Isa1p 中对 Cys 进行突变研究，发现在缺失半乳糖培养基(关闭核内编码野生型 Isa1p 表达)中突变体

Isa1p(C242S)、Isa1p(C244S)、Isa1p(C242S、C244S)的生长表型与野生型(同样缺乏 Isa1p 的 Gal-ISA1 菌)无本质区别，相反，在该菌中导入野生型 *ISA1* 基因则能恢复其生长状态. 但是将野生型中 Isa1p 基因删除后再表达突变载体时揭示：无论是存在于线粒体或是胞浆的铁硫蛋白活性均下降，由此指出 Isca1p 巯基失活将会导致其蛋白功能丢失[12]. 之后，Jensen 等将 Isa2p 羧基端三个 Cys (89，175，177) 突变后也证明其活性下降[19].

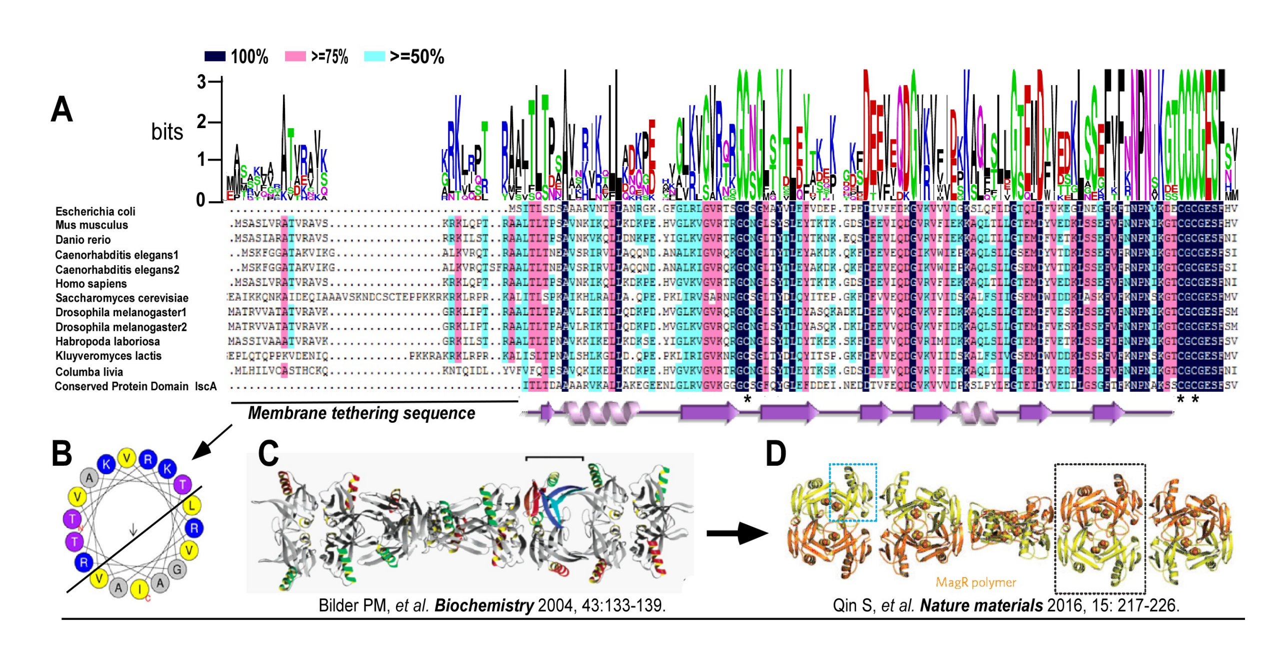


图. 3 IscA 同源基因氨基酸序列保守性及结构分析

Fig.3 Structural analysis of IscA and its homologues from distinct species

(A)12 个同源蛋白序列及 IscA 蛋白保守域比对结果. 序列 logos 利用氨基酸字母的高度表示出现频率，每一个序列位置上用总高度表示此位置的保守性. 序列比对分析中根据同源性级别分别用不同颜色上色氨基酸字母，深蓝色表示同源级别达到 100%；浅蓝色表示>=75%；浅红色表示>=50%. *：半胱氨酸 Cys. (B) 膜锚定序列轮状图. (C) 2004 年 Blider 等结晶解析了大肠杆菌 IscA 多聚体结构；红色/绿色均表示 IscA 各单体；黑括号代表 IscA 折叠直径. (D) 2015 年 Qin 等电镜解析并模拟出的 MagR 结构图. 虚线框分别显示 MagR 单体及 4 个聚合体分子(中间由 4 个 Fe–S 簇形成环状结构)，黄色和橙色突出分子双螺旋结构.

此外，互补实验表明， 除了氨基酸序列的高保守性外，IscA 功能上也具有一定的高保守性，主要体现于不同物种之间同源蛋白的功能可以互补. 如在 *iscA*$^-$/*sufA*$^-$双敲除的大肠杆菌中导入 *hIscA1*，发现在有氧条件下的 M9 基本培养基中 *hIscA1* 不仅能与铁结合，且可以代替 ISCA 部分功能，恢复大肠杆菌细胞的生长(但无法完全恢复)[24]. 同样，在缺失 *IscA1* 基因的酵母菌株中转入 *hIscA* 基因，发现转入后菌体生长密度是缺失菌株的 9 倍[13]，而且酵母菌 Isa1 也可被细菌的 IscA 蛋白代替(尽管 Isa2 则不能被替换)[25]. 另外，Long 等发现 *hIscA2* 也能弥补布氏锥虫 *TbIsa2* 的部分功能，尤其是铁硫蛋白酶如顺乌头酸的活性得以恢复[15]. 更为感兴趣的是，不同物种之间敲除 *IscA* 也会出现相似的表型，例如从棕色固氮菌中敲除 *IscA*，导致其在充氧条件下改良 Burks 基本培养基中不生长[26]；从大肠杆菌中敲除 *IscA* 及其横向同源基因 *SufA*，则导致其在充氧条件下 M9 基本培养基中也不生长，且呈现细胞内铁硫簇集合组装缺陷[27,28]. 从这些实验研究可以推断，不同物种间 IscA 蛋白功能具有高度保守性.

3　IscA 的生物学功能

3.1 维持线粒体稳定

早期研究发现 IscA 位于线粒体，当该基因(*Isa1*、*Isa2*)在酵母菌中缺失突变，则导致其菌体生长缓慢，代谢呼吸过程出现严重缺陷；反之，超表达恢复该基因时，上述现象并没有得到缓解，然而深究发现该菌体线粒体 DNA 丢失[12,19,21]. 2012 年 Sheftel 等通过基因干扰(RNAi)技术敲除该基因后，观察到 HeLa 细胞大规模肿大、呈现海棉组织状，线粒体也变大且几乎未见其内嵴膜，进而细胞代谢紊乱，导致培养基出现酸化现象[14]. 再则，从啤酒酵母菌中敲除 *IscA* 同源基因，使之在充氧条件下细胞生长过程异常，出现线粒体内铁累积、赖氨酸和谷氨酸依赖现象[12,19]. 在培养的人类 HeLa 细胞中，利用 RNAi 干扰抑制同源 *hIscA1* 基因，导致线粒体和细胞质基质中铁硫蛋白酶活性减少[22]. 上述实验表明，IscA 对维持线粒体稳定、及其相关的呼吸能量代谢平衡尤为重要.

3.2 维持铁稳态平衡

Jensen 等从酿酒酵母中缺失突变 *isa1* 及 *isa2*，揭示铁元素大量积累于线粒体内[19]. 进而，Krebs 等通过紫外-可见光吸收光谱等方法，研究棕色固氮菌 *nif* 调节子内 IscA 的同源物 *NifIscA*，发现 NifIscA 蛋白分子上的半胱氨酸残基能与铁离子(Fe^{2+}/Fe^{3+})结合[29]. Wollenberg 等也鉴定了蓝藻集胞藻属(*Synechocystis*) PCC 6803 基因组突变后，IscA 羧基端的两个半胱氨酸与铁结合密切相关[30]. 随后，两课题组解析了 IscA 蛋白的晶体结构，测定 IscA 近羧基端的半胱氨酸位点与铁离子结合、且位于 Apo 形式支架蛋白表面[31,32] (图 3C). 进而，Qian 等突变 *IscA* 半胱氨酸密码子的实验观测，当嗜酸氧化亚铁硫杆菌突变三个半胱氨酸(Cys35、Cys99、Cys101)后，IscA 无法与铁离子结合[33]. 2004 年 Ding 等测出 IscA1 缔合常数为 $3.0\times10^{19}M^{-1}$ 后，还发现 IscA 能够募集胞内铁离子，并为 IscU 铁硫簇组装提供铁离子[34]. 总之，IscA 蛋白不仅可结合铁离子而维持机体内铁稳态，而且还可作为铁供体而随之参与后续铁硫蛋白组装.

3.3 线粒体铁硫(Fe/S)蛋白成熟的必要基因

(1) IscA 影响 Fe-S 蛋白活性

Jensen 等[19]发现，去除啤酒酵母的 *IscA* 会导致线粒体中铁的积累及细胞中铁硫蛋白的缺失，而不致细胞死亡发生. 类似地，Takahashi 等[35]失活大肠杆菌的同源基因研究也显示，*IscA* 基因失活能减少铁硫蛋白的生物合成，也无致死性. 其后的众多研究发现，缺失突变 *isa1* 与 *isa2* 或基因干扰 *IscA*，致使上调参与 Fe-S 蛋白组装的基因表达[19]，线粒体内铁硫蛋白酶(如顺乌头酸酶、琥珀酸半醛脱氢酶、生物素合酶等)、以及胞浆中的铁硫蛋白(如 Leu1p)的含量及活性均受影响[21,25,36]. 相反，Muhlenhoff 等在酿酒酵母中却发现，*IscA* 缺失对顺乌头酸等蛋白量无明显影响[36]，这可能由于基因种属差异或基因组操作程序不同而致.

另外，一些课题组研究揭示 IscA1、IscA2 及 IBA57 相互作用，其中任一编码蛋白质的基因缺失都将可导致相似的表型，说明这三个辅因子可能参与同一反应过程[14,25,37]. 但是，这三者蛋白功能缺陷只影响线粒体中顺乌头酸酶、硫辛酸合酶等[4Fe-4S]型铁硫蛋白的成熟[28]，而不影响铁氧还蛋白(Yah1、Rieske) [2Fe-2S]型铁硫蛋白的成熟[14].

(2) IscA 影响 Fe-S 蛋白组装

1999 年 Nakamura 等在大肠杆菌中克隆出 isc 基因簇(即 ORF1-ORF2-iscS-iscU-iscA-hscA-fdx-ORF3)，并与 Fd 重组，使之作为检测蛋白与 Fe-S 簇结合的报告质粒[38]. 当超表达 isc 基因簇后，内源性负责合成及插入 Fe-S 簇的能力增加，但其蛋白合成增加既不依赖于 Fds 多肽的数量也不依赖于 Fe-S 簇的类型，由此推测 isc 基因簇具有参与 Fe-S 蛋白组装的功能[38]. Takahashi 等通过序列比对方法发现，多种细菌中(鼠疫杆菌、放线杆菌、绿脓杆菌、百日咳博代氏杆菌)均含有同源 isc 基因簇，且大多数 isc 基因能共转录、并编码具有耦合功能的蛋白[35]. 他们又将 isc 基因簇的基因与 Fds 超表达，并破坏各部分的结构，以利于研究各组分在铁硫蛋白组装中的功能，结果发现失活 IscA、IscS、hscA 和 fdx 均能降低 Fds 的量. 其研究表明：IscA、IscS、hscA 和 fdx 基因是铁硫组装的先决条件. 然而，深入研究发现 IscA 并不影响 EcFdx (Escherichia coli ferredoxin encoded by fdx) [2Fe-2S]簇的形成. 2012 年 Shefel 等发现，人类

IscA1、IscA2 和 IBA57 是铁硫簇组装系统中的成员，与线粒体[4Fe-4S]蛋白成熟特异相关[14]. 总之，IscA 被认为参与 Fe-S 簇从 EcFdx 到 Fds 预组装过程[21,25,35]. 一个特异地负责铁硫簇组装的通道，被发现存在于细菌如大肠杆菌和棕色固氮菌中. 该通道由至少七个基因组成的高度保守基因簇编码(图 4A，iscRSUA-hscBA-fdx)，而 isc 操纵子是这个通道的核心基因，包括 IscS，IscA 和 IscU. 这个通道的关键是，通过半胱氨酸脱硫酶获取硫，将铁和硫结合到支架蛋白上、以及将合成的 Fe/S 簇传递到靶蛋白上，这些决定要素通过生物进化而均被保留下来[11,39]. 但是，IscA 在哺乳动物铁硫簇组装过程中的具体功能至今尚不明确，而且在大肠杆菌和酵母菌中则存在一定争议.

一种观点认为，IscA 可能作为候选的支架或者载体蛋白结合暂时组装的铁硫簇[29,40]. Krebs 等采用紫外可见光吸收光谱、穆斯堡尔谱、共振拉曼光谱等方法检测，发现 IscA 可能作为备用支架蛋白(alternate scaffold protein)，通过组装铁硫簇并将其传递给靶蛋白参与铁硫蛋白簇生物合成过程[29]. 随后，Ollagnier-de-Choudens 等证实 IscA 作为支架蛋白参与铁硫簇蛋白组装[41].

另一种观点认为，IscA 为铁硫簇组装提供铁[28,42,43]. 2007 年 Ding 等通过实验证实，在正常生理条件下 IscA 能募集细胞内的自由铁，并将这些铁传递到 IscU 分子而用于铁硫簇的装配；同时测定载铁 IscA 的铁信号($g = 4$~6 的电子顺磁共振信号强度)，在左旋半胱氨酸残基(L-Cys)存在下，又可转变为溶液中的铁信号($g = 4.0$)[34]. 铁从 IscA 到 IscU 的传递，需要特异的 L-Cys[43]和半胱氨酸脱硫酶 IscS[45,46]同时参与，才能对铁和硫进行有效转移[47]. L-Cys 独特结构使它容易接近 IscA 的铁中心，触发铁中心的移动，并形成过渡态 Cys-Fe 复合物[48]. 而 IscS 通过其活性位点上具有强亲核性的巯基与底物中半胱氨酸的硫(S)原子相互作用，催化半胱氨酸脱硫，进而为铁硫簇的组装提供硫[45,46]. 之后，IscS 作用 Cys-Fe 产生的[Fe-S]，通过蛋白质-蛋白质相互作用而随之直接转移到 IscU[48]. 其中作为支架蛋白的 IscU，提供了铁硫簇组装的平台，使未结合铁硫簇的铁硫蛋白成熟[46,49] (图 4B).

据 Schwartz 研究报道[50]，IscS、IscU 和 IscA 表达还受铁硫簇调节因子 IscR 的抑制. 此因包含一个铁硫簇[2Fe-2S]的 IscR 也可抑制 *iscRSUA* 操纵子的表达. 当细胞需要合成[4Fe-4S]时，IscR 分子内铁硫簇处于解离状态，脱铁 IscR 无法抑制该基因表达；反之，[4Fe-4S]簇合成超过细胞的需求时，IscR 内在铁硫簇装配完整，反馈抑制新铁硫簇的合成(图 4C). 另有研究发现，即使 *Isa* 去除，也不能阻止生物素合酶 Bio2 的二个[Fe-S]核心形成[36]. 类似研究揭示，从大肠杆菌中删除 *IscA/SufA* 也无明显影响[2Fe-2S]簇形成(如氧化还原转录因子 SoxR 和铁氧还蛋白)，而二羟酸脱水酶 IlvD 支架上的[4Fe-4S]簇组装却明显受阻[28]. 2014 年 Tan 等[51]通过敲除大肠杆菌 *IscA* 及其旁系同源基因 *SufA*，发现在充氧条件下蛋白质不能组装[4Fe-4S]簇，这表明 IscA 对[4Fe-4S]簇生成起着至关重要的作用. 这些结果提示，大肠杆菌中的[4Fe-4S]和[2Fe-2S]生物合成，可能存在不同的途径：IscA 蛋白是充氧条件下[4Fe-4S]型铁硫簇合成所必需的，但对于[2Fe-2S]型铁硫簇合成而是非必需的. 进而，Muhlenhoff 等在酵母菌中研究提示 IscA 主要作用于铁硫蛋白组装后期，且特异地指导线粒体内[4Fe-4S]成熟[25]. 2012 年在 Hela 细胞中研究证实，试验中所有线粒体[4Fe-4S]蛋白成熟均需 IscA1、IscA2 和 IBA57 参与(图 4D)，而[2Fe-2S]蛋白亚铁螯合酶和血红素的合成则无相关性[14].

总之，IscA 可能参与铁硫蛋白组装的各个阶段：既能影响其活性，也能影响组装后期成熟过程，又作为支架蛋白与铁硫蛋白形成中间体而辅助其成熟，乃是线粒体铁硫蛋白成熟所必需的组装蛋白.

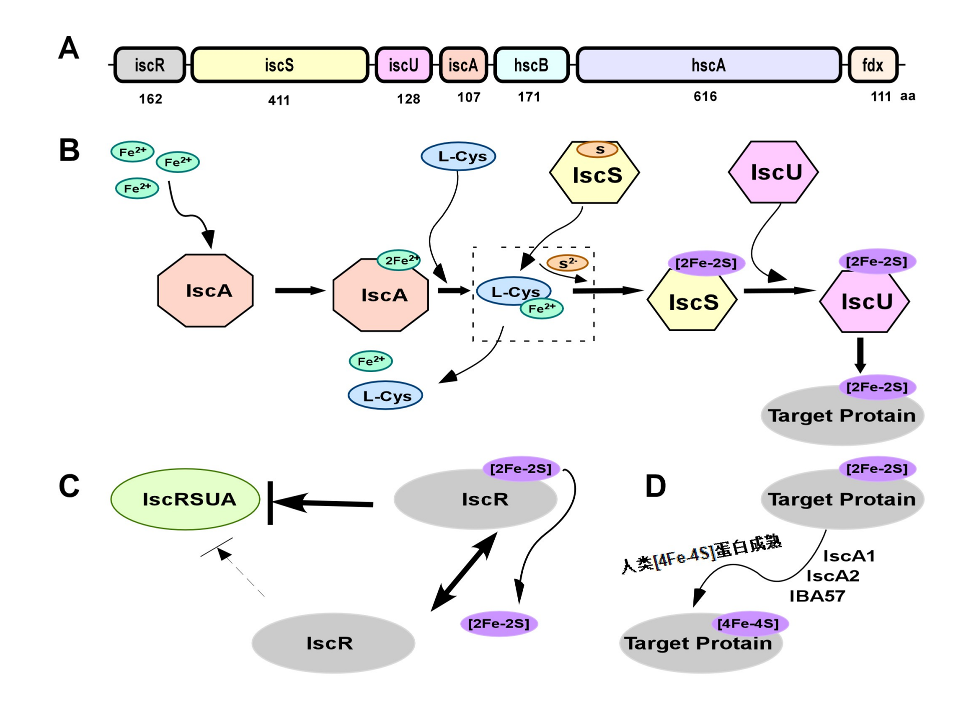


图 4. 大肠杆菌和其他细菌的铁硫簇合成机制

Fig.4 Mechanisms underlying the iron-sulfur cluster synthesis in *E. coli* and other bacteria

(A)大肠杆菌 IscRSUA 基因簇，其中 IscA 编码的蛋白与 IOP1、IBA57、Ferredoxin、HEAT-RCP (HEAT-repeats-containing protein)相互作用. (B)大肠杆菌和其他细菌[2Fe-2S]蛋白合成机制，黑色虚框：过渡态. (C) IscR 抑制 IscRSUA 铁硫蛋白合成机制. (D) IscA1、IscA2、IBA57 参与人类[4Fe-4S]蛋白成熟过程.

3.4 昼夜节律行为混乱

2012 年 Mandilaras 等在果蝇中研究观察，干扰 *IscA* 表达致使其昼夜节律行为混乱[52]. 反而，在其神经胶质细胞超表达铁蛋白亚基，促使载铁的铁蛋白积累，导致迟发性昼夜节律活性丧失[53]. 这一发现提示，IscA 可能通过维护铁存储稳态恒定平衡，实现对其昼夜时间分子机制的基因神经调节，进而影响果蝇节律行为.

其实，任何蛋白功能的执行都不是单一的，大都需要受其他因素的调节，使之最终协调完成. 随后研究发现，IscA 对铁硫蛋白组装的影响，也与胞内氧化还原环境[20]、L-Cys 含量[32]、酪氨酸是否突变[54]、铜(Cu(I))含量[51]等因素均有相关性，但不再一一阐述.

4 IscA 突变与人类疾病

基因 *IscA* 异常影响菌体的生长状态及其适应环境压力的能力，而人类同源基因研究也发现其表达异常可能与某些疾病的发生相关. 2008 年 Gelling 等从酿酒酵母全基因组中筛选出一个新的铁硫簇组装蛋白 IBA57，其与 Isa1p、Isa2p 相互作用，进而分别删除突变则发现三者的表型一致，暗示三者可能以复合体形式共同作用. 更令人感兴趣的是，人 *IscA1* 与 *IBA57* 基因突变可能引起槭糖尿病(maple syrup urine disease)[55]，而 IBA57 缺陷也可引起青少年脑肌病. 2009 年 Nilsson 等大规模计算筛选线粒体基因时，发现 *IscA1* 可能与血红素合成有关，随即在斑马鱼胚胎中敲除验证该基因功能，观测其因血红蛋白细胞缺失而致深度贫血[56]. 最近，Al-Hassnan 等通过研究来自五个血缘无关家庭的六名病人，发现 IscA2 缺陷会引起小儿遗传性线粒体神经退行性白质疾病[57].

5 MagR 磁受体功能

以往的研究主要聚焦于IscA在铁硫蛋白组装过程中的作用，且多为体外及单细胞内研究，而与MagR/IscA相互作用的分子仅发现IOP1[22]、铁氧化还原蛋白[40]、HEAT重复蛋白[58]、IBA57[56](图4A). 最值得关注的是，2015年张生家与谢灿两个课题组研究发现IscA1新功能，分别报道该分子作为磁感应器(magnetic sensor，MagS)及磁受体(magnetic receptor，MagR)，开启了一个全新的领域，即磁遗传学(或磁基因学，magnetogenetics).

5.1 MagR-Cry复合体介导磁感应

此前普遍认为，Cry是动物感知磁场成为磁受体的唯一候选蛋白. 因其能通过光诱导的“自由基对”反应的“量子自旋动力”而感应磁场信息[59]. Cry是广泛分布于动植物体内的DNA光裂合酶/隐花色素黄素蛋白家族一员[60,61]. 因首次发现于隐花植物中，而命名为隐花色素[62]. 该分子含有一个可吸收蓝光的辅因子——黄素腺嘌呤二核苷酸(flavin adenine dinucleotide，FAD)，该辅因子与Cry上的色氨酸链(由Trp400，Trp377和Trp324组成，其中，Trp400最接近FAD，而Trp324则靠近于Cry蛋白表面，见图5A)发生一系列光诱导电子转移而产生“自由基对”反应，进而调控Cry信号活动(图5B)[63]：当氧化态FAD吸收一个光子后转为激发态(FAD*)，随即被临近的酸性残基(Asp)质子化($FADH^+$)，紧接着从Trp400获得一个电子转变为$FADH^•$，此半还原的$FADH^•$与$Trp400^•$构成“自由基对”——即二者均有一个不成对的电子，且自旋相互关联，此时，Cry处于活性信号态；随后$Trp400^•$从Trp377残基上得到一个电子恢复正常，Trp377失去的电子由Trp324补充，最后$Trp324^•$去质子化；在$Trp324^•$去质子化前，电子可从$FADH^•$返回至色氨酸，$FADH^•$转变为FAD，致使Cry失活. 另外，值得说明的是，Cry的电子转移系统多处于[$FADH^•$ + $Trp324^•$]“自由基对”状态，且$FADH^•$和$Trp324^•$自由基的每个核自旋均对局部磁场产生影响. 外加磁场与核自旋叠加而成的局部磁场的改变，可促使“自由基对”的未成对电子进行单重态(自旋方向相反)——三重态(自旋方向相同)相互转变(图5B)，影响电子转移，控制Cry的活性状态，进一步影响神经元的活化程度.

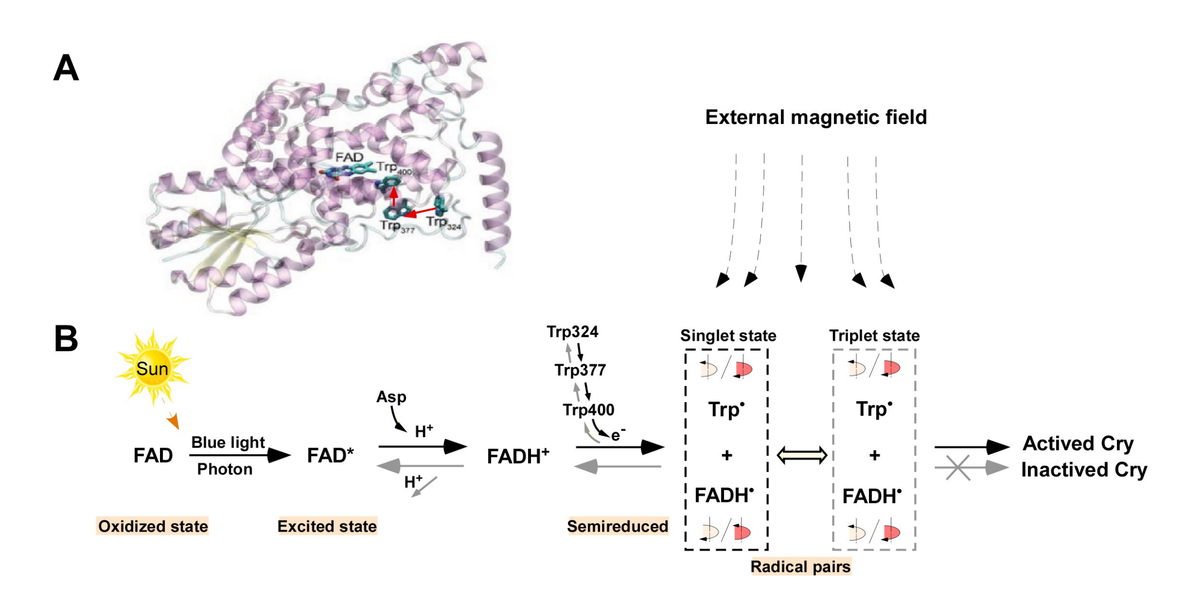


图 5. 隐花色素Cry结构及其光诱导的自由基反应

Fig 5. The structure of Cry and relevant radical reactions

(A) Cry 3D结构图(改自[63]). (B) 光诱导FAD-Cry上自由基对反应. Asp：天冬氨酸；Excited state：激发态；External magnetic field：外加磁场；FAD：黄素腺嘌呤二核苷酸；Oxidized state：氧化态；Radical pairs：自由基对；Semireduced：半还原态；Singlet state：单重态；Triplet state：三重态；Trp：色氨酸.

2015年谢灿课题组[6]在体内证明MagR能与Cry形成复合体，推测该复合体可能为人们寻找已久的磁感应复合物，为磁受体领域研究提供新思路. 尽管如些此，其着重点仍在体外阐

明该复合物的物理特性：Cry/MagR 多聚体结构，电镜解析其结合方式及其在磁场中的磁性分析等. 该课题组经计算机进行全基因组筛选及文献检索，锁定 14 个磁受体候选蛋白，RT-PCR 验证发现，在光和磁场共同存在条件下，果蝇头部中有 9 个蛋白的基因与 *Drosophila Cry* (dCry)共同表达，其中仅有 MagR 与 dCry 共纯化. 随之，也证实 MagR/dCry 能稳定地结合于帝王蝶、鸽子、鼹鼠、小须鲸和人等体内. 同时，用计算机模拟与电镜解析结构推定[6]：MagR/Cry 为磁感应复合物(magnetosensor complex)，其外形成类似棒状结构(横截面类似六角雪花状)，大小为 20-24 nm；该复合物由 20 个 MagR 组成复合物中心，10 个 Cry 分子通过"螺旋－螺旋"与 MagR 相互作用构成复合物外层. 其中，4 个 MagR 分子中的 Fe-S 簇形成"铁环"(Iron loop)用于磁场感应，外层 Cry 用于光感应. Cry 与 MagR 结合比率存在物种差异，且在同一机体内也是动态变化的[6] . 总之，该复合体自带磁极性可能成为一个光依赖生物指南针，并指出光刺激电子传递的可能是从 Cry 的 FAD 组分向 MagR 的铁硫簇传递. 而在动物导航系统中，Cry/MagR 复合物假定为生物指南针，感知地球磁场力的强度及其倾角信息，其磁敏元件可能来自于一个可感知地球磁场方向的极性指南针.

此外，张生家课题组却侧重于体内生物学实验，将该蛋白超表达质粒转染于 HEK-293 及海马神经元细胞内，施加外部磁场后能引发动作电位，使之实验细胞能感应磁场，激发磁导行为变化[8]. 最令人兴奋的发现是，磁受体蛋白导入秀丽隐杆线虫体内，磁场能够通过该蛋白影响而引导该线虫的定向运动行为.

5.2 MagR 磁受体及磁遗传学模型假设

从谢灿和张生家两组的实验结果来看，铁硫簇蛋白类 MagR 感应磁场的能力是其固有生物物理学特性所为之. 体外实验说明 MagR 与 Cry 可结合形成复合物感应磁场，但其在机体内是否也以该复合物的形式参与磁场应答则需要进一步动物行为学实验证明. MagR 主要存在于线粒体内，如是磁受体，那么该分子则是如何从线粒体解离而控制机体磁反应与行为应答？Belyavskaya[64]根据亚磁场中植物胞内钙离子的分布和线粒体形态变化提出，线粒体可能是对亚磁场最敏感的植物细胞器. Ye 等[65]通过双壳细胞结构模型(外层壳代表细胞膜，内层壳代表内部细胞器膜)证实了线粒体跨膜电位受时变磁场诱导，方向磁场刺激引起的膜电位变化不会影响线粒体的功能. Choi 等[66]实验发现，HeLa 细胞在静态磁场(static magnetic field，SMF)处理 24 h 后，细胞活力增强大约 20%，证实弱磁场通过增加线粒体活性促进细胞增殖，但对于线粒体本身是否是生物体内的"指南针"仍需要进一步研究. 另外，Mandilaras 等[52]则猜测 MagR (IscA)可能通过调节铁量来控制果蝇的昼夜节律行为，这是否暗示 MagR 对磁场的感应通过调节胞内铁的变化或者其他未知分子的改变来实现？另外，在机体内 MagR 存在于大脑外，还存在于心脏、肝脏、肾脏等多个器官[13]，这说明该蛋白在感应磁场过程中的作用并非人们想象的具有特异性或独特性. 果真如此，试想：不难理解为什么奥地利神经生物学家 David Keays 反讥"如果 MagR 真是一个磁感应受体，我就把我的帽子吃了"的言论了，因为已有研究人员从虹鳟鱼的鼻部分离出磁受体细胞[67]. 后者发现提示，机体内感知磁场的细胞可能存在于多个组织内，共同完成磁感应答导向定位.

最后，根据业已积累的实验证据，本文作者从分子细胞生物学与基因神经调节的角度，对磁受体感知及其应答调控网络提出如下假设模型(图 6)：生物体内存在着一类对磁敏感的磁受体细胞及定位细胞或辅助定位的细胞，共同作用将机体的位置信息整合且与预定位比较，存储至神经中枢(或记忆细胞)；当磁场改变或机体位置发生变化后，通过中枢神经系统分析处理，通过机体不停地调整，最终恢复改变前状态而引导其定位行为. 如图 5 所示，在磁受体细胞受到磁场改变刺激时，经细胞膜上磁感受器(MagS)感知反应，转导信号给胞内磁受体(MagR，也可存在于细胞膜或胞浆)，使之与配体(如 Cry)结合，经过一系列级联信号传递反应(Fe^{2+}/Fe^{3+}可能参与信号调控)，使得假定的磁感应答元件结合蛋白(magnetic response element-binding protein，MREBP)与其靶基因调控区磁感应答元件(magnetic response element，MRE)相互作用，启动下游参与与磁感应答相关基因表达，从而对磁场改变作出磁遗传学基因应答与

之相应神经导向行为反应.

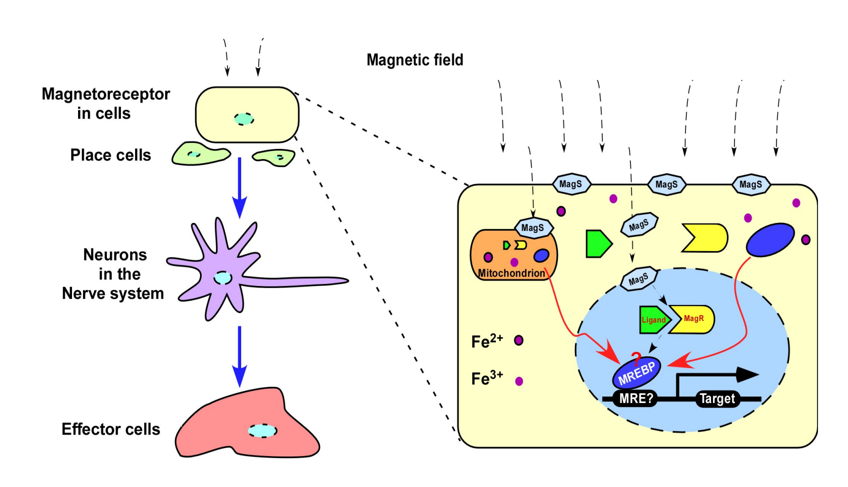


图 6. 磁受体及磁遗传学的机理模型

Fig. 6 A proposed mechanistic model to explain the putative magnetic receptor functioning in magnetogenetics

Effector cells：效应细胞；Ligand：配体(如 Cry)；Magnetic field：磁场；Magnetoreceptor cells：磁受体细胞；MagR (magnetic receptor)：磁受体；MagS (magnetic sensor)：感受器；Mitochondra：线粒体；MRE (magnetic response element)：磁感应元件； MREBP (magnetic response element-binding protein)：磁感应元件结合蛋白；Neuron：神经元；Nerve system：神经系统；Place cell：定位细胞.

总的来说，有关 IscA 磁受体新功能的报道，为磁受体感应信号到磁遗传学导向行为的应用研究，打开了一扇崭新窗口. 这一发现不仅带来希望，同时也带来无尽困惑. 不论是希望还是困惑都需要继续更深入探索，解开假定的磁受体所参与磁遗传学定向导航之谜.

参 考 文 献

[1] Johnsen S, Lohmann KJ. The physics and neurobiology of magnetoreception [J]. Nat Rev Neurosci, 2005, 6(9):703-712

[2] Ritz T, Adem S, Schulten K. A model for photoreceptor-based magnetoreception in birds [J]. Biophys J, 2000, 78(2): 707-718

[3] Shaw J, Boyd A, House M, *et al*. Magnetic particle-mediated magnetoreception [J]. J R Soc Interface, 2015, 12(110): 0499

[4] Kirschvink JL, Walker MM, Chang SB, *et al*. Chains of single-domain magnetite particles in chinook salmon, oncorhynchus-tshawytscha [J]. J Comp Physiol A, 1985, 157(3): 375-381

[5] Kirschvink JL, Gould JL. Biogenic magnetite as a basis for magnetic field detection in animals [J]. Biosystems, 1981, 13(3): 181-201

[6] Qin S, Yin H, Yang C, *et al*. A magnetic protein biocompass [J]. Nat Mater, 2016, 15(2): 217-226

[7] Beinert H, Holm RH, Münck E. Iron-sulfur clusters: Nature's modular, multipurpose structures [J]. Science, 1997, 277(5326): 653-659

[8] Long X, Ye J, Zhao D, *et al*. Magnetogenetics: Remote non-invasive magnetic activation of neuronal activity with a magnetoreceptor [J]. Sci Bull (Beijing), 2015, 60(24):2107-2119

[9] Jacobson M, Brigle K, Bennett L, *et al*. Physical and genetic map of the major nif gene cluster from Azotobacter vinelandii [J]. J Bacteriol, 1989, 171(2): 1017-1027

[10] Jacobson MR, Cash VL, Weiss MC, *et al*. Biochemical and genetic analysis of the nifUSVWZM cluster from

Azotobacter vinelandii [J]. Mol Gen Genet, 1989, 219(1-2): 49-57
[11] Zheng L, Cash VL, Flint DH, *et al*. Assembly of iron-sulfur cluster. Identification of an iscSUA-hscBA-fdx gene cluster from Azotobacter vinelandii [J]. J Biol Chem, 1998, 273(21): 13264-13272
[12] Kaut A, Lange H, Diekert K, *et al*. Isa1p is a component of the mitochondrial machinery for maturation of cellular iron-sulfur proteins and requires conserved cysteine residues for function [J]. J Biol Chem, 2000, 275(21): 15955-15961
[13] Cózar-Castellano I, del Valle Machargo M, Trujillo E, *et al*. hIsca: A protein implicated in the biogenesis of iron-sulfur clusters. Biochim Biophys Acta [J], 2004, 1700(2): 179-188
[14] Sheftel AD, Wilbrecht C, Stehling O, *et al*. The human mitochondrial ISCA1, ISCA2, and IBA57 proteins are required for [4Fe-4S] protein maturation [J]. Mol Biol Cell, 2012, 23(7): 1157-1166
[15] Long S, Changmai P, Tsaousis AD, *et al*. Stage-specific requirement for Isa1 and Isa2 proteins in the mitochondrion of Trypanosoma brucei and heterologous rescue by human and Blastocystis orthologues [J]. Mol Microbiol, 2011, 81(6): 1403-1418
[16] Saitou N, Nei M. The neighbor-joining method: A new method for reconstructing phylogenetic trees [J]. Mol Biol Evol, 1987, 4(4): 406-425
[17] Zuckerkandl E, Pauling L. Evolutionary divergence and convergence in proteins [M]. Bryson V, Vogel HJ (eds). Evolving Genes and Proteins. Academic Press, 1965: 97-166
[18] Tamura K, Stecher G, Peterson D, *et al*. Mega6: Molecular evolutionary genetics analysis version 6.0 [J]. Mol Biol Evol, 2013, 30(12): 2725-2729
[19] Jensen LT, Culotta VC. Role of Saccharomyces cerevisiae ISA1 and ISA2 in iron homeostasis [J]. Mol Cell Biol, 2000, 20(11): 3918-3927
[20] Morimoto K, Sato S, Tabata S, *et al*. A HEAT-repeats containing protein, IaiH, stabilizes the iron-sulfur cluster bound to the cyanobacterial IscA homologue, IscA2 [J]. J Biochem, 2003, 134(2): 211-217
[21] Pelzer W, Muhlenhoff U, Diekert K, *et al*. Mitochondrial Isa2p plays a crucial role in the maturation of cellular iron-sulfur proteins [J]. FEBS Lett, 2000, 476(3): 134-139
[22] Song D, Tu Z, Lee FS. Human ISCA1 interacts with IOP1/NARFL and functions in both cytosolic and mitochondrial iron-sulfur protein biogenesis [J]. J Biol Chem, 2009, 284(51): 35297-35307
[23] Bilder PW, Ding H, Newcomer ME. Crystal structure of the ancient, Fe-S scaffold IscA reveals a novel protein fold [J]. Biochemistry, 2004, 43(1): 133-139
[24] Lu J, Bitoun JP, Tan G, *et al*. Iron-binding activity of human iron-sulfur cluster assembly protein hIscA1 [J]. Biochem J, 2010, 428(1): 125-131
[25] Mühlenhoff U, Richter N, Pines O, *et al*. Specialized function of yeast Isa1 and Isa2 proteins in the maturation of mitochondrial [4Fe-4S] proteins [J]. J Biol Chem, 2011, 286(48): 41205-41216.
[26] Johnson DC, Unciuleac MC, Dean DR. Controlled expression and functional analysis of iron-sulfur cluster biosynthetic components within Azotobacter vinelandii [J]. J Bacteriol, 2006, 188(21): 7551-7561
[27] Lu J, Yang J, Tan G, *et al*. Complementary roles of SufA and IscA in the biogenesis of iron-sulfur clusters in Escherichia coli [J]. Biochem J, 2008, 409(2): 535-543
[28] Tan G, Lu J, Bitoun JP, *et al*. IscA/SufA paralogues are required for the [4Fe-4S] cluster assembly in enzymes of multiple physiological pathways in Escherichia coli under aerobic growth conditions [J]. Biochem J, 2009, 420(3): 463-472
[29] Krebs C, Agar JN, Smith AD, *et al*. IscA, an alternate scaffold for Fe-S cluster biosynthesis. Biochemistry [J], 2001, 40(46): 14069-14080
[30] Wollenberg M, Berndt C, Bill E, *et al*. A dimer of the FeS cluster biosynthesis protein IscA from cyanobacteria binds a [2Fe2S] cluster between two protomers and transfers it to [2Fe2S] and [4Fe4S] apo proteins [J]. Eur J Biochem, 2003, 270(8): 1662-1671
[31] Cupp-Vickery JR, Silberg JJ, Ta DT, *et al*. Crystal structure of IscA, an iron-sulfur cluster assembly

protein from Escherichia coli [J]. J Mol Biol, 2004, 338(1):127-137.
[32] Ding B, Smith ES, Ding H. Mobilization of the iron center in isca for the iron-sulphur cluster assembly in IscU [J]. Biochem J, 2005, 389(Pt 3): 797-802
[33] Qian L, Zheng C, Liu J. Characterization of iron-sulfur cluster assembly protein IscA from Acidithiobacillus ferrooxidans [J]. Biochemistry (Mosc), 2013, 78(3): 244-251
[34] Ding H, Clark RJ. Characterization of iron binding in IscA, an ancient iron-sulphur cluster assembly protein [J]. Biochem J, 2004, 379(Pt 2): 433-440
[35] Takahashi Y, Nakamura M. Functional assignment of the ORF2-iscS-iscU-iscA-hscB-hscA-fdx-ORF3 gene cluster involved in the assembly of Fe-S clusters in Escherichia coli [J]. J Biochem, 1999, 126(5): 917-926
[36] Mühlenhoff U, Gerl MJ, Flauger B, *et al*. The ISC proteins Isa1 and Isa2 are required for the function but not for the de novo synthesis of the Fe/S clusters of biotin synthase in Saccharomyces cerevisiae [J]. Eukaryot Cell, 2007, 6(3): 495-504
[37] Waller JC, Alvarez S, Naponelli V, *et al*. A role for tetrahydrofolates in the metabolism of iron-sulfur clusters in all domains of life [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(23): 10412-10417
[38] Nakamura M, Saeki K, Takahashi Y. Hyperproduction of recombinant ferredoxins in Escherichia coli by coexpression of the ORF1-ORF2-iscS-iscU-iscA-hscB-hscA-fdx-ORF3 gene cluste [J]. J Biochem, 1999, 126(1): 10-18
[39] Tokumoto U, Takahashi Y. Genetic analysis of the isc operon in Escherichia coli involved in the biogenesis of cellular iron-sulfur proteins [J]. J Biochem, 2001, 130(1): 63-71
[40] Ollagnier-de-Choudens S, Mattioli T, Takahashi Y, *et al*. Iron-sulfur cluster assembly: characterization of IscA and evidence for a specific and functional complex with ferredoxin [J]. J Biol Chem, 2001, 276(25):22604-22607
[41] Ollagnier-de-Choudens S, Sanakis Y, Fontecave M. SufA/IscA: reactivity studies of a class of scaffold proteins involved in [Fe-S] cluster assembly [J]. J Biol Inorg Chem, 2004, 9(7): 828-838
[42] Wang W, Huang H, Tan G, *et al*. In vivo evidence for the iron-binding activity of an iron-sulfur cluster assembly protein IscA in Escherichia coli [J]. Biochem J, 2010, 432(3): 429-436
[43] Ding H, Clark RJ, Ding B. IscA mediates iron delivery for assembly of iron-sulfur clusters in IscU under the limited accessible free iron conditions [J]. J Biol Chem, 2004, 279(36): 37499-37504
[44] Kato S, Mihara H, Kurihara T, *et al*. Cys-328 of IscS and Cys-63 of IscU are the sites of disulfide bridge formation in a covalently bound IscS/IscU complex: implications for the mechanism of iron-sulfur cluster assembly [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002, 99(9): 5948-5952
[45] Shepard EM, Boyd ES, Broderick JB, *et al*. Biosynthesis of complex iron-sulfur enzymes [J]. Curr Opin Chem Biol, 2011, 15(2): 319-327
[46] Zeng J, Geng M, Jiang H, *et al*. The IscA from Acidithiobacillus ferrooxidans is an iron-sulfur protein which assemble the [Fe4S4] cluster with intracellular iron and sulfur [J]. Arch Biochem Biophys, 2007, 463(2): 237-244
[47] Ding H, Harrison K, Lu J. Thioredoxin reductase system mediates iron binding in IscA and iron delivery for the iron-sulfur cluster assembly in IscU [J]. J Biol Chem, 2005, 280(34): 30432-30437
[48] Urbina HD, Silberg JJ, Hoff KG, *et al*. Transfer of sulfur from IscS to IscU during Fe/S cluster assembly [J]. J Biol Chem, 2001, 276(48): 44521-44526
[49] Kim JH, Füzéry A K, Tonelli M, *et al*. Structure and dynamics of the iron-sulfur cluster assembly scaffold protein IscU and its interaction with the cochaperone HscB [J]. Biochemistry, 2009, 48(26): 6062-6071
[50] Schwartz CJ, Giel JL, Patschkowski T, *et al*. IscR, an Fe-S cluster-containing transcription factor, represses expression of Escherichia coli genes encoding Fe-S cluster assembly proteins [J]. Proc Natl

Acad Sci U S A, 2001, 98(26): 14895-14900
[51] Tan G, Cheng Z, Pang Y, *et al*. Copper binding in IscA inhibits iron-sulphur cluster assembly in Escherichia coli [J]. Mol Microbiol, 2014, 93(4): 629-644
[52] Mandilaras K, Missirlis F. Genes for iron metabolism influence circadian rhythms in Drosophila melanogaster [J]. Metallomics, 2012, 4(9): 928-936
[53] Kosmidis S, Botella JA, Mandilaras K, *et al*. Ferritin overexpression in Drosophila glia leads to iron deposition in the optic lobes and late-onset behavioral defects [J]. Neurobiol Dis, 2011, 43(1): 213-219
[54] Landry AP, Cheng Z, Ding H. Iron binding activity is essential for the function of IscA in iron-sulphur cluster biogenesis [J]. Dalton Trans, 2013, 42(9): 3100-3106
[55] Gelling C, Dawes IW, Richhardt N, *et al*. Mitochondrial Iba57p is required for Fe/S cluster formation on aconitase and activation of radical SAM enzymes [J]. Mol Cell Biol, 2008, 28(5): 1851-1861
[56] Nilsson R, Schultz IJ, Pierce EL, *et al*. Discovery of genes essential for heme biosynthesis through large-scale gene expression analysis [J]. Cell Metab, 2009, 10(2): 119-130
[57] Al-Hassnan ZN, Al-Dosary M, Alfadhel M, *et al*. ISCA2 mutation causes infantile neurodegenerative mitochondrial disorder [J]. J Med Genet, 2015, 52(3): 186-194
[58] Morimoto K, Nishio K, Nakai M. Identification of a novel prokaryotic HEAT-repeats-containing protein which interacts with a cyanobacterial IscA homolog [J]. FEBS Lett, 2002, 519(1): 123-127
[59] Xu JJ, Wan GJ, Hu DB, *et al*. Molecular characterization, tissue and developmental expression profiles of cryptochrome genes in wing dimorphic brown planthoppers, Nilaparvata lugens [J]. Insect Sci, 2015, doi: 10.1111/1744-7917.12256
[60] Cashmore AR, Jarillo JA, Wu YJ, *et al*. Cryptochromes: blue light receptors for plants and animals [J]. Science, 1999, 284(5415): 760-765
[61] Todo T. Functional diversity of the DNA photolyase/blue light receptor family [J]. Mutat Res, 1999, 434(2): 89-97
[62] Gressel J. Blue light photoreception [J]. Photochem Photobiol, 1979, 30(6): 749-754
[63] Solov'yov IA, Chandler DE, Schulten K. Exploring the possibilities for radical pair effects in cryptochrome [J]. Plant signal Behav, 2008, 3(9): 676-677
[64] Belyavskaya NA. Biological effects due to weak magnetic field on plants [J]. Adv Space Res, 2004, 34(7): 1566-1574
[65] Ye H, Cotic M, Kang EE, *et al*. Transmembrane potential induced on the internal organelle by a time-varying magnetic field: a model study [J]. J Neuroeng Rehabil, 2010, 7(1): 12
[66] Choi J, Shin J, Lee J, *et al*. Magnetic response of mitochondria-targeted cancer cells with bacterial magnetic nanoparticles [J]. Chem Commun (Camb), 2012, 48(60): 7474-7476
[67] Eder SH, Cadiou H, Muhamad A, *et al*. Magnetic characterization of isolated candidate vertebrate magnetoreceptor cells [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(30): 12022-12027

The proceedings of IscA that functions as a biomagnetic receptor protein (MagR)*

WANG Hong-Xia [1], XIANG Yuan-Cai [1]**, ZHANG Yi-Guo[1]**

[1)] Laboratory of Cell Biochemistry and Topogenetic Regulation, College of Bioengineering, Chongqing University, Chongqing 400040, China)

Abstract:
Amongst iron-sulfur cluster proteins is an important class of mitochondrial function proteins, which play a vital role in the cellular energy metabolism, electron transfer, substrate-binding and activation, iron-sulfur storage, enzymatic reaction, and gene regulation. If both the iron-sulfur cluster (Isc) assembly and transport process are dysregulated, it would give rise to a deteriorative effect on the intracellular iron homeostasis and the functionality of Isc-relevant proteins. Of sharp note, IscA (with a molecular mass of ~11 kDa) is identified as a highly conserved member of the iron-sulfur protein hesB subfamily, with a capability of directly binding iron ions and iron-sulfur [2Fe-2S] cluster, insomuch as to participate the biosynthesis of iron sulfur cluster proteins. Thus, IscA is postulated to exert an important function in the iron-sulfur cluster assembly and cascade reaction system. More noteworthy is, however, that seemingly similar but different discoveries from two independent groups led by Drs Sheng-Jia Zhang and Can Xie in collaboration, respectively, unraveled that IscA1 possesses an ability to sense magnetic forces and also functions as a magnetic receptor (MagR) to be induced. It is of crucial importance that stimulation by the forces from the external magnetic field can be allowed for induction of the putative MagR activity to regulate certain magnetic-responsible gene expression in order to monitor the animal neural activity and behavioral targeting to a presetting position. In view of the unique function of MagR together with relevant novel technology, it is collectively named by Dr Zhang's group for the magnetogenetics. In this mini-review, we give a brief introduction into the discoveries of IscA/MagR and its homologues, which are highly conservative in biological evolution, as well as its research proceedings of physio-biological functions. Here is also a mechanistic model proposed to give an explicit explanation of MagR functioning in magnetogenetics.

Key words iron-sulfur cluster, iron-sulfur cluster protein IscA, mitochondrion, magnetogenetics, evolutionary conversion

* This work was supported by a grant from National Natural Science Foundation of China (91429305, 31270879), Chongqing graduate research and innovation project (CYB15024).
**Corresponding author. E-mail: yiguozhang@cqu.edu.cn, or yuancaix@126.com
Received: Accepted: Available online

*

*

*